

Resultaten van klinisch onderzoek

Deze samenvatting meldt de resultaten van slechts één onderzoek. Onderzoekers moeten naar de resultaten van veel soorten onderzoeken kijken om te begrijpen of een onderzoeksgeneesmiddel werkt, hoe het werkt en of het veilig is om aan patiënten voor te schrijven. De resultaten van dit onderzoek kunnen afwijken van de resultaten van andere onderzoeken die door de onderzoekers worden beoordeeld.

Opdrachtgever: Pfizer Inc.

Onderzocht geneesmiddel: Xtandi® (enzalutamide)

Protocolnummer: MDV3100-13 (C3431004)

Onderzoeksperiode: 17 december 2014 tot en met 31 januari 2023

Titel van dit onderzoek: Een onderzoek van enzalutamide bij mannen met niet-uitgezaaide prostaatkanker die na behandeling teruggekeerd is

[Een gerandomiseerd fase 3-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van enzalutamide plus leuprolide, enzalutamide-monotherapie en placebo plus leuprolide bij mannen met niet-uitgezaaide prostaatkanker met een hoog risico bij wie er na definitieve therapie sprake is van progressie]

Datum van dit rapport: 20 december 2023

– Bedankt –

Pfizer, de opdrachtgever, wil u bedanken voor uw deelname als u aan dit onderzoek hebt deelgenomen.

In deze samenvatting worden de resultaten van het onderzoek beschreven. Indien u vragen heeft over het onderzoek of de resultaten, neem dan contact op met de arts of het personeel van uw onderzoekslocatie.

Waarom werd dit onderzoek uitgevoerd?

Wat is prostaatkanker?

Prostaatkanker is een veel voorkomende vorm van kanker bij mannen en is doorgaans een langzaam groeiende vorm met weinig symptomen.

Prostaatkanker begint in de prostaat, een kleine klier ter grootte van een walnoot die zich bij mannen bij de basis van de blaas bevindt en een onderdeel is van het mannelijke voortplantingsstelsel.

In een vroeg stadium is prostaatkanker 'niet uitgezaaid', wat betekent dat de kanker zich nog niet heeft verspreid naar andere delen van het lichaam. In dat geval bestaat de behandeling uit chirurgische verwijdering van de prostaat of een behandeling van de prostaat met bestraling, of beide. Bij sommige patiënten komt de kanker echter na de chirurgische behandeling of de bestraling terug. Verder is er voor deze patiënten het risico op 'metastasen', wat betekent dat de prostaatkanker uitzaait naar andere delen van het lichaam.

Wat is enzalutamide?

Enzalutamide is een capsule die wordt ingenomen en is goedgekeurd voor de behandeling van mannen met prostaatkanker.

Enzalutamide is een 'androgeenreceptorremmer'. Androgenen zijn een groep hormonen, waartoe ook testosteron behoort.

Androgeenreceptorremmers beperken de frequentie waarmee androgenen, zoals testosteron zich verbinden met 'androgeenreceptoren', dit zijn eiwitten in het lichaam die zich binden aan androgenen. Dit kan helpen de groei van de prostaatkanker af te remmen.

Wat was het doel van dit onderzoek?

Dit onderzoek had tot doel te achterhalen of het gebruik van enzalutamide in combinatie met leuprolide dan wel alleen enzalutamide ertoe leidt dat uitzaaiingen van de prostaatkanker naar andere delen van het lichaam dan wel overlijden om welke reden dan ook bij de deelnemers langer uitblijven dan bij het gebruik van enkel leuprolide.



Leuprolide is in de Verenigde Staten een goedgekeurd geneesmiddel voor de bestrijding van de symptomen van prostaatkanker. Bij dit onderzoek werd leuprolide onder de huid of in een spier geïnjecteerd.

De deelnemers aan dit onderzoek waren mannen met niet-uitgezaaide prostaatkanker die na een chirurgische behandeling, bestraling of een combinatie van beide was teruggekeerd en bij wie het risico op uitzaaiingen of verergering van de prostaatkanker hoog was.

Ze werden willekeurig ingedeeld in 1 van de 3 volgende groepen:

- Groep 1: Enzalutamide plus leuprolide.
- Groep 2: Placebo plus leuprolide.
Een placebo bevat geen geneesmiddel, maar ziet er precies hetzelfde uit als enzalutamide. De deelnemers die waren toegewezen aan de placebo-plus-leuprolide-groep, kregen dus alleen leuprolide als actief geneesmiddel toegediend.
- Groep 3: Alleen enzalutamide.

Onderzoekers wilden het volgende weten:

- Duurde het bij de deelnemers die enzalutamide en leuprolide of alleen enzalutamide gebruikten langer voordat de prostaatkanker uitzaaide naar andere delen van het lichaam, dan wel tot overlijden om welke oorzaak dan ook, dan bij de deelnemers die alleen leuprolide gebruikten?
- Welke medische problemen hadden de deelnemers tijdens het onderzoek?

Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?

Hoe werd het onderzoek uitgevoerd?

De onderzoeksartsen gingen na of de deelnemers voldeden aan de vereisten van het onderzoek. Vervolgens werden de deelnemers willekeurig toegewezen aan 1 van de 3 volgende groepen:

Enzalutamide plus leuprolide	Placebo plus leuprolide	Enzalutamide
De deelnemers in deze groep namen eenmaal daags enzalutamide in en kregen eens per 12 weken leuprolide toegediend.	De deelnemers in deze groep namen eenmaal daags een placebo in en kregen eens per 12 weken leuprolide toegediend.	De deelnemers in deze groep namen eenmaal daags enzalutamide in.
De deelnemers, de onderzoeksartsen en het personeel waren ervan op de hoogte dat deze		De deelnemers, de onderzoeksartsen

groepen leuprolide kregen toegediend. Dit wordt een 'open-label-behandeling' genoemd.

Tijdens het onderzoek was echter niet bekend of deze deelnemers enzalutamide of een placebo gebruikten. Dit wordt een 'geblindeerde' behandeling genoemd.

en het personeel wisten dat deze groep alleen enzalutamide gebruikte.

Tijdens het onderzoek controleerden de onderzoeksartsen het 'prostaatspecifieke antigeen', ook PSA genoemd, in het bloed van de deelnemers.

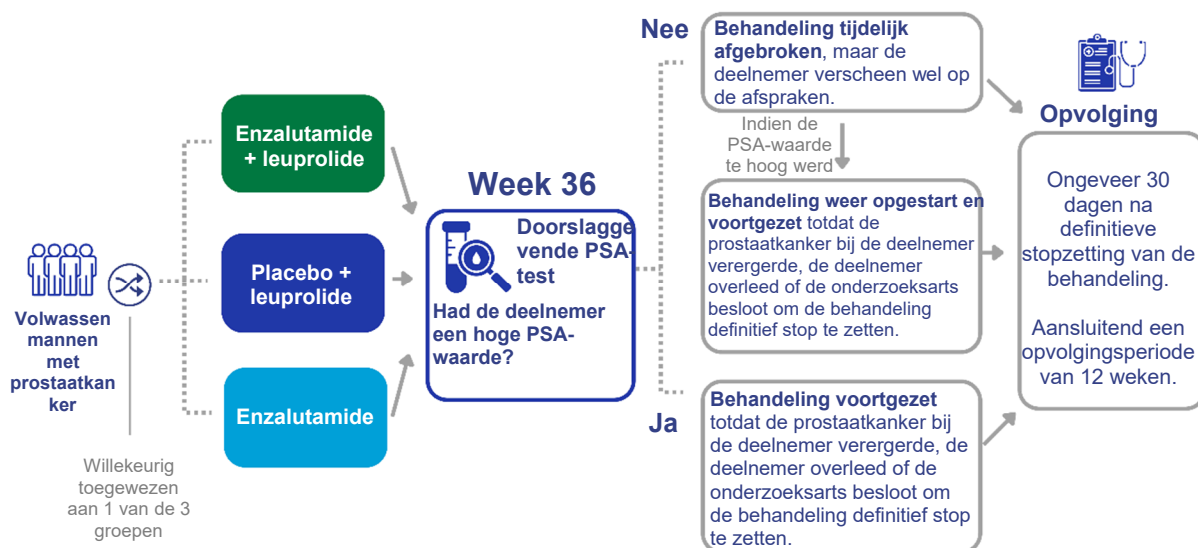
PSA is een eiwit dat wordt aangemaakt door de prostaat en artsen helpt bij het bewaken van prostaatkanker. Een hoog PSA-gehalte in het bloed van een deelnemer kan een aanwijzing zijn voor terugkerende of verergerende prostaatkanker.

De deelnemers moesten hun onderzoeksmedicatie innemen totdat hun prostaatkanker verergerde of zichzelf dan wel de onderzoeksartsen besloten de behandeling definitief stop te zetten. Na een behandeling van 36 weken besloten de onderzoeksartsen op basis van de PSA-waarde van deelnemers of een deelnemer de behandeling tijdelijk moest onderbreken.

Na definitieve stopzetting van de behandeling bleven de onderzoeksartsen de betreffende deelnemers controleren. Dit is de zogenaamde 'opvolgingsperiode'.

Afbeelding 1 hieronder geeft weer hoe het onderzoek werd uitgevoerd.

Afbeelding 1. Hoe werd dit onderzoek uitgevoerd?



Gedurende het onderzoek bezochten de deelnemers regelmatig hun onderzoeksarts. Tijdens deze bezoeken:

- werden er bloedmonsters afgenomen bij de deelnemers aan de hand waarvan de onderzoeksartsen het PSA-gehalte konden bewaken.
- ondergingen de deelnemers beeldvormingsonderzoek aan de hand waarvan de onderzoeksartsen konden beoordelen of de prostaatkanker verergerde of uitzaaide.
- ondergingen de deelnemers verschillende onderzoeken ter controle van hun algehele gezondheid.

Vervolgens vergeleken de onderzoekers de resultaten van de onderzoeksdeelnemers uit verschillende behandelingsgroepen met elkaar. Het doel hiervan was te achterhalen hoe goed enzalutamide, al dan niet in combinatie met leuprolide, de deelnemers kon helpen langer te overleven

zonder dat de prostaatkanker uitzaaide naar andere delen van het lichaam of zonder te overlijden door een willekeurige oorzaak.

Waar vond dit onderzoek plaats?

De opdrachtgever heeft dit onderzoek laten uitvoeren op 174 locaties in 17 landen in Noord-Amerika, Europa en de rest van de wereld.

Wanneer vond dit onderzoek plaats?

Het is begonnen op 17 december 2014 en loopt nog steeds.

Wie hebben aan het onderzoek deelgenomen?

De deelnemers aan dit onderzoek waren volwassen mannen met niet-uitgezaaide prostaatkanker die na een chirurgische behandeling, bestraling of een combinatie van beide was teruggekeerd en bij wie het risico op uitzaaiingen of verergering van de prostaatkanker hoog was.

- In totaal namen er 1068 mannen deel.
- Alle deelnemers waren tussen de 49 en 93 jaar oud.

Van de 1068 deelnemers die begonnen aan dit onderzoek hebben 7 deelnemers geen onderzoeksmedicatie ontvangen.

Toen de opdrachtgever de verzamelde informatie beoordeelde:

- waren 557 deelnemers (52,2%) nog steeds onder behandeling.
- hadden 504 deelnemers (47,2%) de behandeling afgebroken. De meest voorkomende redenen voor het afbreken van de behandeling waren medische problemen waarmee de deelnemers tijdens het onderzoek te maken kregen en verergering van de prostaatkanker.

In totaal namen 278 deelnemers die de behandeling hadden afgebroken niet langer deel aan het onderzoek. De meest voorkomende reden voor het

niet voltooiën van de opvolgingsperiode was dat deelnemers overleden dan wel het onderzoek uit eigen beweging voortijdig afbraken.

Hoe lang duurde het onderzoek?

Het onderzoek loopt nog steeds. Op 31 januari 2023 is de opdrachtgever begonnen met het beoordelen van de verzamelde informatie. De opdrachtgever heeft vervolgens een rapport opgesteld over de resultaten. Dit is een samenvatting van dat rapport.

Wat waren de resultaten van het onderzoek?

Duurde het bij de deelnemers die enzalutamide en leuprolide of alleen enzalutamide gebruikten langer voordat de prostaatkanker uitzaaide naar andere delen van het lichaam, dan wel tot overlijden om welke reden dan ook, dan bij de deelnemers die alleen leuprolide gebruikten?

De onderzoekers wilden er zeker van zijn dat zij genoeg informatie hadden verzameld voordat zij begonnen aan de beoordeling.

Op 31 januari 2023 besloten de onderzoekers dat zij voldoende informatie hadden verzameld over de 'metastasis-free survival', de overleving zonder uitzaaiingen, van de deelnemers om de hoofdvraag van het onderzoek te beantwoorden.

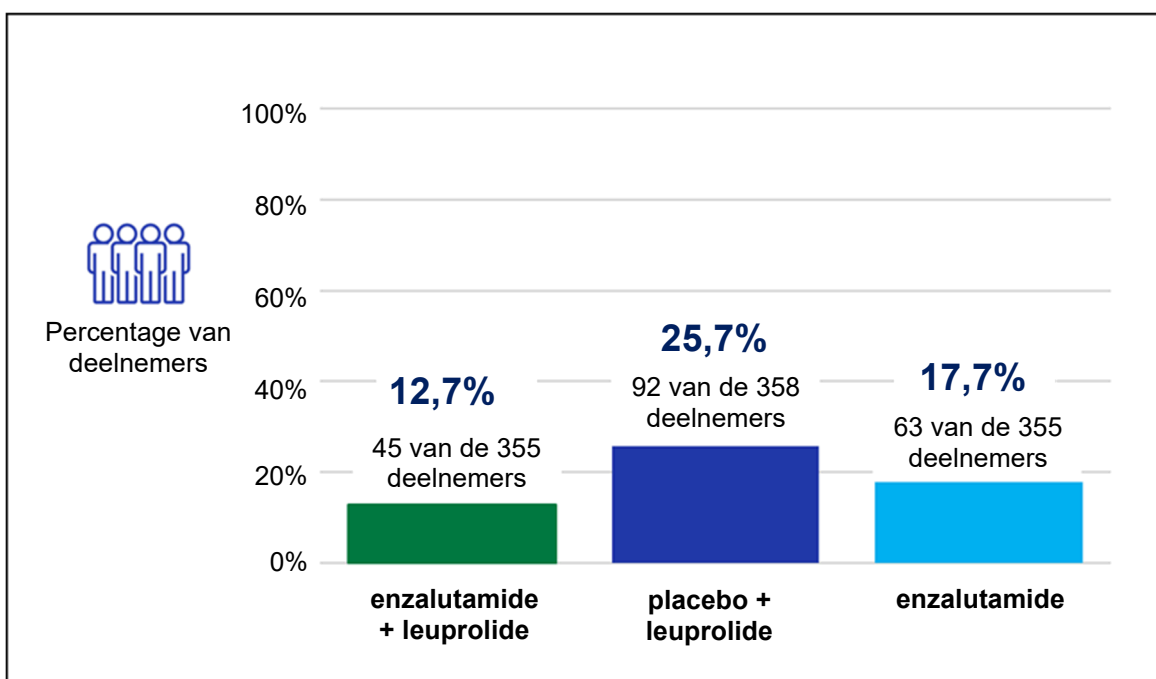
Metastasis-free survival of **MFS**, is de tijd die deelnemers na het opstarten van de behandeling leefden zonder dat zij overleden of hun kanker verergerde.

Voor het beantwoorden van de hoofdvraag keken de onderzoekers ook naar **MFS-voorvallen** tijdens het onderzoek. Van een MFS-voorval is sprake als de prostaatkanker van een

deelnemer uitzaait naar andere delen van het lichaam of een deelnemer door een willekeurige oorzaak overlijdt.

Afbeelding 2 laat zien dat MFS-voorvallen minder vaak optraden bij de deelnemers die enzalutamide plus leuprolide (12,7%) of alleen enzalutamide (17,7%) gebruikten dan bij de deelnemers die leuprolide kregen toegediend (25,7%).

Afbeelding 2. Hoeveel deelnemers kregen te maken met een MFS-voorval?



Uit deze resultaten blijkt dat het bij deelnemers die enzalutamide, al dan niet in combinatie met leuprolide, gebruikten langer duurde voordat de prostaatkanker uitzaaide naar andere delen van het lichaam, of de deelnemer overleed, dan bij de deelnemers die alleen leuprolide kregen toegediend.

In vergelijking met degenen die alleen leuprolide kregen toegediend, betekent dit:

- dat de deelnemers die enzalutamide in combinatie met leuprolide gebruikten **57,6%** minder kans hadden op uitzaaiingen of overlijden.
- dat de deelnemers die alleen enzalutamide gebruikten **36,9%** minder kans hadden op uitzaaiingen of overlijden.

De onderzoekers zijn tot de conclusie gekomen dat de resultaten waarschijnlijk **geen** toeval zijn.

Dit betekent niet dat deze resultaten bij iedereen in dit onderzoek voorkwamen. Dit is een samenvatting van slechts enkele van de belangrijkste resultaten van dit onderzoek. Andere onderzoeken kunnen andere resultaten opleveren.

Welke medische problemen hadden de deelnemers tijdens het onderzoek?

De onderzoekers hebben alle medische problemen genoteerd die de deelnemers tijdens het onderzoek hebben gehad. Deelnemers konden medische problemen gehad hebben om redenen die geen verband hielden met het onderzoek (bijvoorbeeld veroorzaakt door een onderliggende ziekte of door toeval). De medische problemen konden ook veroorzaakt zijn door een onderzoeksbehandeling of door een ander geneesmiddel dat de deelnemer gebruikte. Soms is de oorzaak van een medisch probleem onbekend. Artsen proberen te begrijpen welke effecten een onderzoeksgeneesmiddel op een deelnemer kan hebben door in veel onderzoeken de medische problemen van een groot aantal behandelingsgroepen met elkaar te vergelijken.

De onderzoekers bekeken de dossiers van 1061 deelnemers die ten minste 1 dosis van een van de onderzochte geneesmiddelen bij dit onderzoek hadden ontvangen.

Onderstaande tabel laat zien hoeveel deelnemers ten minste 1 medisch probleem ondervonden:

Enzalutamide plus leuprolide	Placebo plus leuprolide	Enzalutamide
343 van de 353 deelnemers (97,2%)	345 van de 354 deelnemers (97,5%)	347 van de 354 deelnemers (98,0%)

Onderstaande tabel laat zien hoeveel deelnemers stopten met het gebruik van de aan hen toegewezen onderzoeksmedicatie vanwege een medisch probleem dat zij gedurende het onderzoek ondervonden:

Enzalutamide plus leuprolide	Placebo plus leuprolide	Enzalutamide
73 van de 353 deelnemers (20,7%)	36 van de 354 deelnemers (10,2%)	63 van de 354 deelnemers (17,8%)

De meest voorkomende medische problemen - de problemen die door meer dan 15% van de deelnemers in één van de drie groepen werden gemeld - staan hieronder in Tabel 1 beschreven.

Hieronder vindt u instructies voor het lezen van Tabel 1.

Instructies voor het begrijpen van Tabel 1.

- In de **eerste** kolom van Tabel 1 staan de medische problemen die vaak tijdens het onderzoek werden gemeld. Alle medisch problemen die door minstens 15% van de deelnemers in een groep werden gemeld, worden benoemd.
- De **tweede** kolom geeft weer hoeveel van de 353 deelnemers die enzalutamide in combinatie met leuprolide gebruikten elk medisch probleem meldden. Naast dit aantal staat het percentage van de 353 deelnemers die enzalutamide in combinatie met leuprolide innamen en die het medische probleem meldden.
- De **derde** kolom geeft weer hoeveel van de 354 deelnemers die een placebo in combinatie met leuprolide gebruikten elk medisch probleem meldden. Naast dit aantal staat het percentage van de 354 deelnemers die een placebo in combinatie met leuprolide gebruikten en die het medische probleem meldden.
- De **vierde** kolom geeft weer hoeveel van de 354 deelnemers die alleen enzalutamide innamen elk medisch probleem meldden. Naast dit aantal staat het percentage van de 354 deelnemers die enzalutamide innamen en die het medische probleem meldden.
- Met behulp van deze aanwijzingen kunt u bijvoorbeeld opzoeken hoeveel deelnemers opvliegers meldden:
 - 243 van de 353 deelnemers (68,8%) in de groep **enzalutamide plus leuprolide**.

- 203 van de 354 deelnemers (57,3%) in de groep **placebo plus leuprolide**.
- 77 van de 354 deelnemers (21,8%) in de groep **alleen enzalutamide**.

Tabel 1. Vaak gerapporteerde medische problemen door onderzoeksdeelnemers

Medisch probleem	Enzalutamide plus leuprolide (353 deelnemers)	Placebo plus leuprolide (354 deelnemers)	Enzalutamide (354 deelnemers)
Opvliegers	243 van de 353 deelnemers (68,8%)	203 van de 354 deelnemers (57,3%)	77 van de 354 deelnemers (21,8%)
Zich vermoeid voelen	151 van de 353 deelnemers (42,8%)	116 van de 354 deelnemers (32,8%)	165 van de 354 deelnemers (46,6%)
Gewrichtspijn	97 van de 353 deelnemers (27,5%)	75 van de 354 deelnemers (21,2%)	81 van de 354 deelnemers (22,9%)
Hoge bloeddruk	82 van de 353 deelnemers (23,2%)	69 van de 354 deelnemers (19,5%)	67 van de 354 deelnemers (18,9%)
Vallen	74 van de 353 deelnemers (21,0%)	51 van de 354 deelnemers (14,4%)	56 van de 354 deelnemers (15,8%)

Tabel 1. Vaak gerapporteerde medische problemen door onderzoeksdeelnemers

Medisch probleem	Enzalutamide plus leuprolide (353 deelnemers)	Placebo plus leuprolide (354 deelnemers)	Enzalutamide (354 deelnemers)
Rugpijn	60 van de 353 deelnemers (17,0%)	54 van de 354 deelnemers (15,3%)	62 van de 354 deelnemers (17,5%)
Misselijkheid	42 van de 353 deelnemers (11,9%)	29 van de 354 deelnemers (8,2%)	54 van de 354 deelnemers (15,3%)
Borstgroei bij mannen	29 van de 353 deelnemers (8,2%)	32 van de 354 deelnemers (9,0%)	159 van de 354 deelnemers (44,9%)
Pijnlijke tepels	11 van de 353 deelnemers (3,1%)	4 van de 354 deelnemers (1,1%)	54 van de 354 deelnemers (15,3%)

Hadden de onderzoeksdeelnemers ernstige medische problemen?

Een medisch probleem wordt als ‘ernstig’ beschouwd als het levensbedreigend is, er een ziekenhuisopname nodig is of het blijvende problemen veroorzaakt.

Het volgende aantal deelnemers ondervond ernstige medische problemen:

- 123 van de 353 deelnemers (34,8%) in de groep **enzalutamide plus leuprolide**.
- 112 van de 354 deelnemers (31,6%) in de groep **placebo plus leuprolide**.
- 131 van de 354 deelnemers (37,0%) in de groep **alleen enzalutamide**.

In Tabel 2 hieronder staan de meest voorkomende medische problemen – problemen die minimaal 2% van de deelnemers in een groep ondervonden – tijdens het onderzoek.

Voor het lezen van Tabel 2 gelden dezelfde aanwijzingen als voor het lezen van Tabel 1.

Tabel 2. Meest voorkomende ernstige medische problemen bij deelnemers aan het onderzoek

Ernstig medisch probleem	Enzalutamide plus leuprolide (353 deelnemers)	Placebo plus leuprolide (354 deelnemers)	Enzalutamide (354 deelnemers)
Flauwvallen	9 van de 353 deelnemers (2,5%)	4 van de 354 deelnemers (1,1%)	2 van de 354 deelnemers (0,6%)
Bloed in de urine	8 van de 353 deelnemers (2,3%)	4 van de 354 deelnemers (1,1%)	8 van de 354 deelnemers (2,3%)
Gewrichtsproblemen die na verloop van tijd leidden tot afbraak van gewrichtsweefsel	8 van de 353 deelnemers (2,3%)	3 van de 354 deelnemers (0,8%)	2 van de 354 deelnemers (0,6%)
Longinfectie	8 van de 353 deelnemers (2,3%)	4 van de 354 deelnemers (1,1%)	5 van de 354 deelnemers (1,4%)
Vernauwing of blokkade van de bloedvaten in het hart	2 van de 353 deelnemers (0,6%)	1 van de 354 deelnemers (0,3%)	8 van de 354 deelnemers (2,3%)

Het volgende aantal deelnemers ondervond ernstige medische problemen die volgens de onderzoekers mogelijk verband hielden met één van de onderzochte geneesmiddelen.

Enzalutamide plus leuprolide	Placebo plus leuprolide	Enzalutamide
26 van de 353 deelnemers (7,4%)	8 van de 354 deelnemers (2,3%)	17 van de 354 deelnemers (4,8%)

- Het meest voorkomende gerelateerde ernstige medische probleem was flauwvallen, waarmee 3 deelnemers in de groep 'enzalutamide plus leuprolide' en 2 deelnemers in de groep 'placebo plus leuprolide' te maken kregen. Geen van de deelnemers in de groep 'alleen enzalutamide' ondervond dit ernstige medische probleem.
- De overige gerelateerde ernstige medische problemen traden bij hooguit 2 deelnemers in elke behandelingsgroep op.

In totaal overleden er 130 van de 1068 deelnemers (12,2%) tijdens het onderzoek. De meest voorkomende doodsoorzaak in de drie groepen was verergerende prostaatkanker. De onderzoekers denken niet dat een van de sterfgevallen verband hield met een van de onderzochte geneesmiddelen.

Waar vind ik meer informatie over dit onderzoek?

Neem contact op met de arts of het personeel van uw onderzoekscentrum als u vragen hebt over de resultaten van uw onderzoek.

Meer informatie over het onderzoeksprotocol vindt u op:

www.pfizer.com/research/

research_clinical_trials/trial_results

Gebruik het protocolnummer

MDV3100-13 of C3431004

Het volledige wetenschappelijke verslag van dit onderzoek is online beschikbaar op:

www.clinicaltrials.gov

www.clinicaltrialsregister.eu

Gebruik het onderzoeksnummer

NCT02319837

Gebruik het onderzoeksnummer

2014-001634-28

Enzalutamide is ontwikkeld door Pfizer en Astellas Pharma.

Onthoud dat de onderzoekers kijken naar de resultaten van vele onderzoeken om uit te vinden welke geneesmiddelen kunnen werken en veilig zijn voor patiënten.

Indien u hebt meegedaan aan dit
onderzoek willen we u nogmaals
hartelijk danken voor uw vrijwillige

deelname.

Wij proberen door onderzoek de beste methodes te vinden om patiënten te helpen, en u hebt ons daarbij geholpen!